# 抗乙肝病毒药物市场分析

冯雪娇*，黄勇，程平生，喻琼

（江西省科学院科技战略研究所, 南昌, 330096)

**摘要：**乙型肝炎病毒(hepatitis B virus，HBV)是引起病毒性乙型肝炎的主要病原体，依然是影响人类健康的全球性问题。干扰素和核苷（酸）类似物是国内外获批上市的主要抗乙肝病毒药物。替诺福韦和恩替卡韦在国外抗乙肝病毒药物市场上占据巨大的份额，而早期推出的拉米夫定和阿德福韦酯因其耐受性和安全性等原因所占市场份额逐年减少。国外有 39 种抗乙肝病毒新药正处于临床阶段。国内临床上使用更多的是口服核苷(酸)类似药物，尤其是恩替卡韦近年来占近一半抗乙肝药物市场。抗乙肝病毒药物城市零售前 10 的企业市场份额占整个零售的 91.8%，市场集中度较高。虽然国内乙肝新药研发水平与欧美还存在较大差距，但是在国内创新政策推动下，出现了东阳光、正大天晴等 20 余家从事研发企业，并取得一定的成效。基于我国抗乙肝病毒药物发展困境，提出了继续完善抗乙肝病毒药物医保政策、部署和实施乙型肝炎重大专项等研发项目、推进产学研用深度融合等对策建议。

**关键字：**乙肝；抗病毒药物；干扰素；核苷（酸）类药物
中国图书分类号：Q819

---

江西省科学院科技计划项目（2018-YZD2-22）和江西省科学院创新成果产业化项目（2018-YDHZ-06）

*电子邮箱：momoke914@outlook.com

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)是引起病毒性乙型肝炎的主要病原体。世界卫生组织发布的《2017年全球肝炎报告》显示，全球约有3.25亿人染有慢性乙肝病毒或丙肝病毒。其中，2.57亿人染有乙肝病毒。2015年，病毒性肝炎共造成134万人死亡。而且全球慢性肝炎患者近50%集中在中国、巴西等发展中国家[1]。我国估计有9000万乙型肝炎病毒感染者，占全球25%[2]。

乙肝表面抗原（HBsAg）清除和乙肝分泌型抗原（HBeAg）血清转化被认为是乙肝有效治疗的标志[3]。美国食品和药品监督管理局（FDA）已经批准的抗乙肝病毒药物分为两类：一是干扰素(interferon, IFN)，包括普通干扰素α和长效干扰素（聚乙二醇干扰素α）。主要通过调节机体免疫功能和产生抗病毒蛋白来达到抗病毒的目的。二是核苷（酸）类药物(nucleos(t)ide analogs)。包括拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦等核苷类似物以及阿德福韦酯和替诺福韦酯等核苷酸类似物（表1）[4,5]。干扰素和核苷（酸）类药物均具有自身的局限性，干扰素能够很好地改善患者症状，但是缓解率仅有20%～50%，而且需要肌肉注射，患者长期用药后药物不良反应发生率高，药物也不适于肝功能失代偿者。核苷（酸）类药物能有效抑制病毒复制，但疗程长，易引起原发性耐药或继发性耐药，一旦停药，容易反弹[6-8]。本文主要就国内外抗乙肝病毒药物市场情况作一分析，并针对我国抗乙肝病毒药物市场和研发困境，提出相应的对策建议。

表1 主要抗乙肝病毒药物分类

Table 1 The classification of main anti-hepatitis B virus drugs

| 药物分类 | 药物名称 | 药物商品名 |
|---|---|---|
| 干扰素 | 干扰素α-2a | 罗荛愫、因特芬、贝尔芬，等 |
| | 干扰素α-1b | 赛若金、运德素，等 |
| | 干扰素α-2b | 甘乐能、安达芬、英特龙，等 |
| | 聚乙二醇干扰素α-2a | 派罗欣 |
| | 聚乙二醇干扰素α-2b | 佩乐能、派格宾 |
| 核苷（酸）类药物 | 拉米夫定 | 贺普丁、益平维、健甘灵，等 |
| | 阿德福韦 | 贺维力、代丁、阿甘定、名正、阿迪仙、久乐、优贺丁、丁贺、亿来芬，等 |
| | 替比夫定 | 素比伏 |
| | 恩替卡韦 | 博路定、天丁、润众，等 |
| | 替诺福韦 | 康普莱、舒发泰、韦瑞德、晴众，等 |

# 1 国外抗乙肝病毒药物市场情况

## 1.1 获批情况

1986年，甘乐能（干扰素α-2b，Intron A）成为美国FDA批准的第一个干扰素。1992年，美国FDA批准甘乐能用于治疗慢性乙肝。佩乐能是2000年和2001年第一个通过欧盟和美国FDA批准的长效干扰素，它沿袭了甘乐能的优点，而且每周只需注射一次，患者使用更方便。2005年，派罗欣Pegasys（聚乙二醇干扰素α-2a）成为唯一被美国、中国、欧盟批准用于慢性乙型肝炎治疗的聚乙二醇化干扰素。葛兰素史克公司研制的拉米夫定（商品名贺普丁）是世界上第一个用于治疗乙肝的核苷类似物，于1998年经美国FDA批准上市。目前为止市场上已有19种由不同公司生产的拉米夫定药物。此后，吉利德公司研发的阿德福韦酯、百时美施贵宝的恩替卡韦、诺华制药研制的替比夫定相继被批准。吉利德研制的替诺福韦自2008年被批上市后，已有13种同类药物在售。替诺福韦艾拉酚胺是替诺福韦的前药，同样由吉利德所研制，于2016年被批准上市。

表2 国外获批上市抗乙肝病毒药物

Table 2 The anti-hepatitis B virus drugs approved in abroad

| 药物名称 | 生产企业 | 批准年份 | 批准机构 |
|---|---|---|---|
| Intron A (干扰素α-2b) | SCHERING，美国 | 1986 年 | FDA |
| Pegintron (聚乙二醇干扰素α-2b) | SCHERING，美国 | 2001 年 | FDA |
| Pegasys（聚乙二醇干扰素α-2a） | Genentech,美国 | 2005 年 | FDA |
| Epivir （Lamivudine）拉米夫定 | 葛兰素史克（GSK） | 1998 年 | FDA |
| Hepsera（Adefovir dipivoxil）阿德福韦酯 | 吉利德，美国 | 2002 年 | FDA |
| Baraclude（Entecavir）恩替卡韦 | Bristol-Myers Squibb，美国 | 2005 年 | FDA |
| Tyzeka（Telbivudine）替比夫定 | 美国诺华 | 2006 年 | FDA |
| Viread（Tenofovir） 替诺福韦 | 吉利德 | 2008 年 | FDA |
| Vemlidy（TAF）替诺福韦艾拉酚胺 | 吉利德 | 2016 年 | FDA |
| Levovir (Clevudine) 克来夫定 | Bukwang，韩国 | 2006 年 | KFDA |
| Besivo (原 ANA 380/LB80380) | Ildong Pharma, S. Korea | 2017 年 | KFDA |

Data sources：FDA Drugs Database

## 1.2 市场情况

目前作为乙肝防治指南《慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南》推

荐的一线和二线首选高耐药屏障核苷（酸）类似物替诺福韦和恩替卡韦，2014-2017年期间，销售额一直在10亿美元以上，占据着巨大的国外抗乙肝病毒药物市场份额，而早期推出的拉米夫定和阿德福韦酯因其耐受性和安全性等原因所占市场份额逐年减少，目前仅能维持小量的市场份额；干扰素类药物派罗欣（Pegasys）和佩乐能（PegIntron ）还占据一定的市场份额，但其总体销售份额也在逐年减少, 2016年佩乐能销售额（2.59亿瑞士法郎）还不到2015年(5.38亿瑞士法郎)的一半 (表3)。

表 3 国外主要抗乙肝病毒药物年度销售额
Table 3 The annual sales of anti-hepatitis B virus drugs in abroad

| 药品名称 | 公司名称 | 币种(百万) | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PegIntron (聚乙二醇干扰素α-2b) | Merck | 美元 | 653 | 496 | 381 | 182 | -- | -- |
| Pegasys (聚乙二醇干扰素α-2a) | Roche | 瑞士法郎 | 1649 | 1312 | 1015 | 538 | 259 | -- |
| Hepsera (阿德福韦酯) | GlaxoSmithKline | 英镑 | 123 | 96 | 85 | 63 | 58 | -- |
| Baraclude (恩替卡韦) | Bristol-Myers Squibb | 美元 | 1388 | 1527 | 1441 | 1312 | 1192 | 1052 |
| Viread (替诺福韦二吡呋酯) | Gilead Sciences | 美元 | 849 | 959 | 1058 | 1108 | 1186 | 1046 |

Data sources：pharmcube

## 1.3 研发情况

由于HBV共价闭合环状DNA(cccDNA)储存库持续存在于肝细胞的细胞核中，当前的抗病毒药物，包括核苷（酸）类似物和干扰素都只能控制HBV生成，却无法清除HBV。目前可追求与实现的重要目标是功能性治愈，即指治疗停止后持续的HBsAg转阴或伴抗HBs转换，血清HBV DNA低于检测下限。全球的科研工作者们均在努力开发新一代抗HBV研发药物的靶点和通路。目前主要有直接作用抗病毒和间接作用抗病毒等方式。截止2018年7月，有39种新药正处于临床阶段。

直接作用抗病毒的方式是针对病毒并干扰HBV复制过程，目前主要包括TDF Pro药物、沉默RNA（siRNAs）、进入抑制剂、衣壳抑制剂、HBsAg抑制剂、反义分子、核糖核酸酶H抑制剂等靶点，共有21种新药在研制。例如，美国ContraVir

公司正在研制TXL（CMX157）（处于二期临床），它其实是一种改良的替诺福韦药物，比替诺福韦更容易地进入肝细胞，形成乙肝病毒入侵抑制剂，建立先天免疫防御通道。间接作用抗病毒的方式是针对人体免疫系统攻击HBV病毒。主要包括治疗性疫苗、先天免疫防御途径、宿主作用途径、基因编辑等方式。治疗性疫苗是用于刺激免疫系统作为治疗的疫苗技术。治疗性乙肝疫苗属于特异性主动免疫疗法，可分为蛋白疫苗、基因疫苗和细胞疫苗三大类。临床上普遍使用重组HBsAg疫苗。GS-4774是一种重组的、热原杀伤的酵母源疫苗，能够表达乙肝病毒表面抗原、核心抗原和X抗原[9]，具有高安全性和高容忍度。基因编辑是利用CRISPR/Cas9系统治疗HBV感染，目前均处于临床前。除直接作用抗病毒与间接作用抗病毒作用机制外，还有单克隆抗体、FXR激动剂、T细胞免疫疗法等其他方式。

表4 国外抗乙肝病毒药物研发（截至2018年7月）

Table 4 The research and development of anti-hepatitis B virus drugs until July 2018

| 药物名称 | 作用机制 | 研发公司 | 临床阶段 |
|---|---|---|---|
| **直接作用抗病毒：针对病毒并干扰 HBV 复制过程** | | | |
| **TDF Pro 药物：一种改良的替诺福韦药物，可以更容易地进入肝细胞** | | | |
| TXL (CMX 157) | 替诺福韦的前药 | ContraVir，美国 | 2 期 |
| **沉默 RNA（siRNAs）：干扰和破坏病毒 RNA** | | | |
| ARB-1467 | RNAi 基因沉默子（1.0） | Arbutus Biopharma，加拿大 | 2 期 |
| ARB-1740 | RNAi 基因沉默子（2.0） | Arbutus Biopharma，加拿大 | 2 期 |
| RG6004 (HBV LNA) | 通过锁定核酸靶向的 RNA | 罗氏 | 1/2 期 |
| ARO-HBV | RNAi 基因沉默子 | Arrowhead Pharma，美国 | 1/2 期 |
| ALN-HBV | RNAi 基因沉默子 | Alnylam and Vir Biotech，美国 | 临床前 |
| Hepbarna (BB-HB-331) | RNAi 基因沉默子 | Benitec，澳大利亚 | 临床前 |
| Lunar-HBV | RNAi 基因沉默子 | Arcturus, USA with Janssen | 临床前 |
| **进入抑制剂：干扰 HBV 进入肝细胞** | | | |
| Myrcludex B | 进入抑制剂 | Hepatera, Russia with MYR GmbH, Germany | 2 期 |
| **衣壳抑制剂：干扰病毒 DNA 蛋白质屏蔽** | | | |
| Morphothiadin (GLS4) | 衣壳抑制剂 | HEC Pharma,中国 | 2 期 |
| NVR 3-778 | 衣壳抑制剂 | 强生，美国 | 2 期 |
| ABI-H0731 | 衣壳抑制剂 | Assembly Biosciences，美国 | 2 期 |
| AIC 649 | 衣壳抑制剂 | AiCuris，德国 | 1 期 |
| JNJ56136379 | 衣壳抑制剂 | 强生，美国 | 1 期 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| AB-423 | 衣壳抑制剂 | Arbutus Biopharma，加拿大 | 1 期 |
| EP-027367 | 衣壳抑制剂 | Enanta Pharmaceuticals，美国 | 临床前 |
| **HBsAg 抑制剂：干扰 HBV 表面抗原（sAg）的产生** | | | |
| REP 2139 | sAg 抑制剂 | Replicor，加拿大 | 2 期 |
| REP 2165 | sAg 抑制剂 | Replicor，加拿大 | 2 期 |
| **反义分子：与病毒 mRNA 结合，防止其转变为病毒蛋白** | | | |
| IONIS-HBVRx (GSK3228836) | 病毒蛋白抑制剂 | Ionis Pharma 与葛兰素史克 | 2 期 |
| IONIS-HBVLRx (GSK33389404) | 病毒蛋白抑制剂 | Ionis Pharma 与葛兰素史克 | 2 期 |
| **核糖核酸酶 H 抑制剂：抑制病毒 RNA 的降解** | | | |
| RNaseH Inhibitor | 病毒 RNase 抑制剂 | Arbutus Biopharma，加拿大 | 临床前 |
| **间接作用抗病毒：针对人体免疫系统攻击 HBV 病毒** | | | |
| **治疗性疫苗：用于刺激免疫系统作为治疗的疫苗技术** | | | |
| GS 4774 | 治疗性疫苗 | GlobeImmune，美国 | 2 期 |
| INO-1800 | 治疗性疫苗 | Inovio，美国 | 1 期 |
| HB-110 | 治疗性疫苗 | Ichor Medical Systems 与美国强生 | 1 期 |
| TG1050 | 治疗性疫苗 | Transgene，法国 | 1 期 |
| HepTcell | 治疗性疫苗 | Altimmune，美国 | 1 期 |
| TomegaVax HBV | 治疗性疫苗 | TomegaVax，美国 | 临床前 |
| MVA-VLP | 治疗性疫苗 | GeoVax Labs，美国 | 临床前 |
| **先天免疫防御途径：激活先天免疫系统的化合物** | | | |
| GS 9620 | TLR-7 激动剂 | 吉利德科学 | 2 期 |
| RO6864018 (RG7795, ANA773) | TLR-7 激动剂 | 罗氏 | 2 期 |
| Inarigivir (SB9200) | RIG -1 和 NOD2 激动剂 | Spring Bank Pharmaceuticals，美国 | 2 期 |
| GS9688 | TLR-8 激动剂 | 吉利德科学 | 1 期 |
| **宿主作用途径：诱导程序性细胞死亡（细胞凋亡）的化合物** | | | |
| APG-1387 | 细胞凋亡诱导剂 | Ascentage Pharma，中国 | 1 期 |
| CRV 431 (CPI 431-32) | Ciclofillin 抑制剂 | ContraVir，美国 | 临床前 |
| **基因编辑** | | | |
| EBT106 | CRISPR/Cas | Excision Biotherapeutics，美国 | 临床前 |
| HBV | CRISPR/Cas | Intellia Therapeutics，美国 | 临床前 |
| **其他** | | | |
| GC1102 | 单克隆抗体 | Green Cross，韩国 | 2 期 |
| EYP001 | FXR 激动剂 | Enyo Pharma，法国 | 1 期 |
| LTCR-H2-1 | T 细胞免疫疗法 | Lion TCR，新加坡 | 临床前 |

Data sources： adisinsight/clinicaltrials /Hepatitis B Foundation/medicine company information network

## 2 国内乙肝抗病毒药物市场情况

国家卫健委疾病预防控制局的数据显示，2017年病毒性肝炎发病数在全国（不含港澳台）乙类传染病中居首，共计128.4万例。其中，乙型肝炎100.2万例，占78.06%。死亡的病毒性肝炎共573例，其中，乙型肝炎425例，占74.17%。由此可见中国乙肝市场规模及用药需求巨大，未来将继续保持高增长态势。

### 2.1 政策

2016 年 5 月，世界卫生组织通过《2016-2021 年 全球卫生部门病毒性肝炎战略》。该战略呼吁到 2030 年消除作为公共卫生威胁的病毒性肝炎（新发感染减少 90%，死亡率降低 65%）。2016 年全国卫生与健康大会上，习近平总书记强调“对艾滋病、结核病、乙肝、血吸虫等传统流行重大疾病，要坚持因病施策、各个击破，巩固当前防控成果，不断降低疫情流行水平”；2016 年 12 月，国务院印发《“十三五”卫生与健康规划》指出，降低全人群乙肝病毒感染率； 2017 年 2 月，人力资源社会保障部印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017 年版)》(以下简称《医保药品目录》)，这是对《医保药品目录》的第 4 次调整。该版《医保药品目录》较 2009 年版目录新增了替诺福韦酯这一乙型肝炎抗病毒治疗药物；2017 年 10 月，国家卫生计生委等 11 个部门联合发布《关于印发中国病毒性肝炎防治规划（2017-2020 年）的通知》，对于疗效显著、临床急需解决的抗病毒药物，食品药品监管等部门要及时纳入药品优先审评审批通道，加快新药注册审批。卫生计生部门要逐步将更多符合遴选原则的病毒性肝炎药品纳入基本药物目录。

### 2.2 企业与获批上市情况

国内的抗乙肝病毒药物主要分为免疫调节剂(干扰素)和核苷（酸）类似物两类。因干扰素(普通干扰素、长效干扰素)不良反应较大且价格更昂贵，目前临床上使用更多的是口服核苷(酸)类药物。

2015 年 4 月-2018 年 4 月，获国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准的干扰素有 21 种，其中注射用重组人干扰素α2a 5 种，注射用重组人干扰素α1b 2 种，注射用重组人干扰素α2b 11 种，聚乙二醇干扰素α-2b 注射液 1 种，重组细胞因子基因衍生蛋白注射液 1 种。从生产企业来看，以上获批的干扰素来自于

19 家企业，长效干扰素仅有厦门特宝生物工程股份有限公司生产的聚乙二醇干扰素α-2b 注射液。

2012-2017 年期间，经 CFDA 获批准核苷（酸）类似药 47 种，拉米夫定 6 种，阿德福韦 20 种，恩替卡韦 13 种，替比夫定 1 种，替诺福韦(全称富马酸替诺福韦二吡呋酯)6 种。生产核苷酸类似物药物的企业众多，40 余家，比如葛兰素史克制药有限公司、福建广生堂药业股份有限公司、正大天晴药业集团股份有限公司、北京诺华制药有限公司。

表5 国内干扰素获批情况

Table 5 The interferon approved in China

| 药品名称 | 生产企业 | 商品名 | 批准日期 |
|---|---|---|---|
| 注射用重组人干扰素α1b | 北京三元基因药业股份有限公司 | 运德素 | 2015-07-01 |
| 注射用重组人干扰素α1b | 深圳科兴生物工程有限公司 | 赛若金 | 2015-04-01 |
| 注射用重组人干扰素α2a | 海南欣明达生物制药有限公司 | 贝尔芬 | 2015-08-01 |
| 注射用重组人干扰素α2a | 长春生物制品研究所有限责任公司 | 长海扶康 | 2015-09-01 |
| 注射用重组人干扰素α2a | 沈阳三生制药有限责任公司 | 因特芬 | 2015-08-01 |
| 注射用重组人干扰素α2a | 辽宁卫星生物制品研究所(有限公司) | 迪恩安 | 2015-06-01 |
| 注射用重组人干扰素α2a（酵母） | 上海万兴生物/上海腾瑞制药 | 万复洛 | 2015-11-27 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 安徽安科生物工程(集团)股份有限公司 | 安达芬 | 2015-11-01 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 北京远策药业有限责任公司 | 远策素 | 2015-07-16 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 长春生物制品研究所有限责任公司 | 长生扶康 | 2015-09-06 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 黑龙江庆丰源生物工程技术有限责任公司 | 复力生 | 2016-06-20 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 浙江北生药业汉生制药有限公司 | 莱福隆 | 2015-07-16 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 北京凯因科技股份有限公司 | 凯因益生 | 2015-05-01 |
| 注射用重组人干扰素α-2b | 海南通用同盟药业有限公司 | 尤尼隆 | 2015-07-30 |
| 注射用重组人干扰素α2b(假单胞菌) | 哈药集团生物工程有限公司 | 利分能 | 2015-10-15 |
| 注射用重组人干扰素α2b(酵母) | 上海万兴生物/上海腾瑞制药 | 万复因 | 2015-11-27 |
| 重组人干扰素α2b 注射液 | 上海华新生物高技术有限公司 | 辛化诺 | 2015-04-01 |
| 重组人干扰素α2b 注射液 | 长春海伯尔生物技术有限责任公司 | | 2016-07-01 |
| 重组人干扰素α2b 注射液(假单胞菌) | 天津未名生物医药有限公司 | 安福隆 | 2015-09-01 |
| 聚乙二醇干扰素α-2b 注射液 | 厦门特宝生物工程股份有限公司 | 派格宾 | 2016-09-02 |
| 重组细胞因子基因衍生蛋白注射液 | 杰华生物技术(青岛)有限公司 | 乐复能 | 2018-04-01 |

数据来源：药智数据

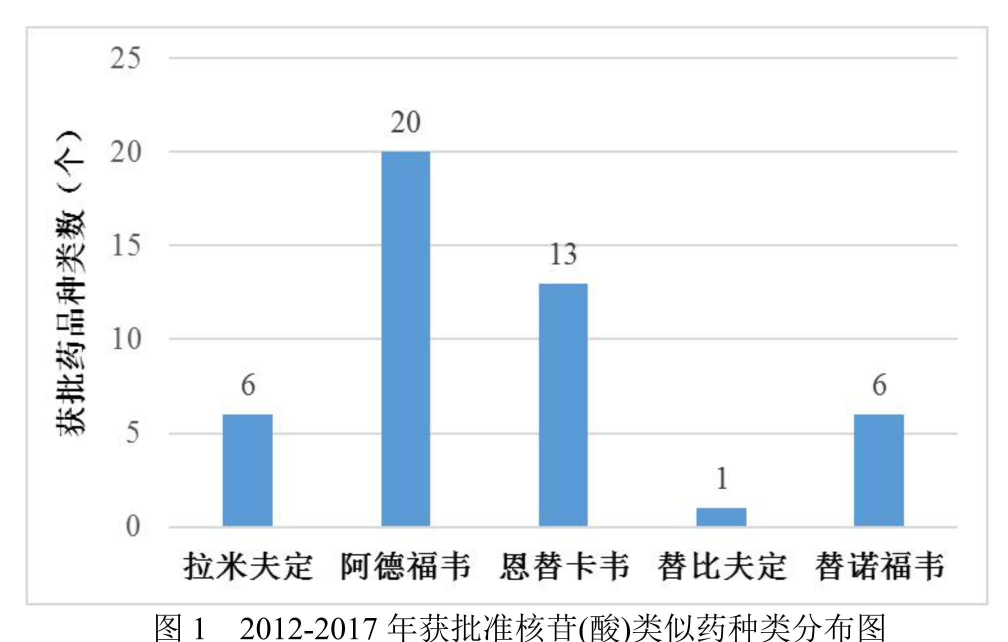



图 1　2012-2017 年获批准核苷(酸)类似药种类分布图

Figure 1 The nucleos(t)ide analogs approved in China between 2012 and 2017.

数据来源：药智数据



## 2.3 市场情况

据米内网数据显示我国肝病药市场已达600亿元规模，2016年和2017年均保持 15%以上的增速，预计2020 年，肝病药市场可达千亿规模。由于干扰素对HBVDNA抑制没有核苷（酸）类药物强和快、需要注射给药、副作用大、适应症没有核苷（酸）类药物宽广等缺点，在我国目前核苷（酸）类乙肝用药约占乙肝用药市场的80%，逐渐成为治疗乙肝的主流用药。其中，恩替卡韦稳居榜首，2015-2016均占50%以上的市场份额，而且呈增长态势。恩替卡韦自2009年纳入医保目录后，已成为国内核苷（酸）类抗病毒药物主力产品。替比夫定、拉米夫定、阿德福韦酯虽然目前还占有一定的市场份额，但是销售已呈下降态势。替诺福韦从2015和2016年数据显示，所占销售份额较小，但份额比例在增大。根据《2017 EASL最新乙肝指南推荐要点》指出，对于肝病治疗首选抗病毒恩替卡韦、替诺福韦和替诺福韦艾拉酚胺单药治疗。尽管目前替诺福韦市场份额不高，但作为治疗乙肝的一线药物前景可观，已有成都倍特药业有限公司、福建广生堂药业、齐鲁制药、安徽贝克生物制药和正大天晴等国内企业争相仿制。

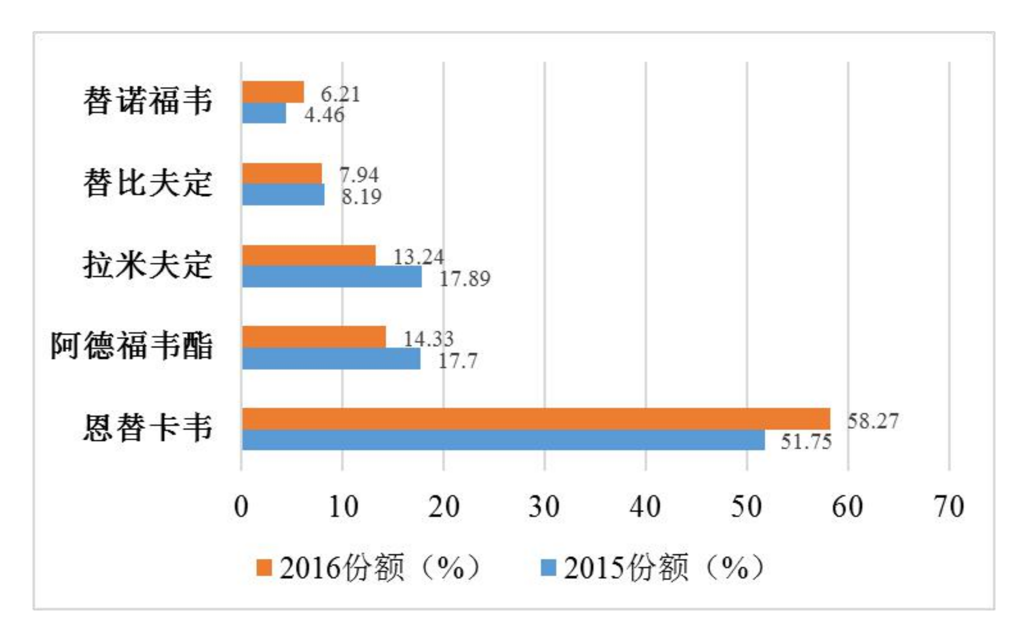



图2 2015-2016年核苷（酸）类药物市场情况

Figure 2 The annual market ratios of nucleos(t)ide analogs between 2015 and 2016.

Data sources：MENET

从图 3 可以看出，2016 年，抗乙肝病毒药物城市零售前 10 的企业市场份额占整个零售的 91.8%，市场集中度较。前十的企业中，有 6 家国内企业，4 家外资企业。正大天晴以 28.1%市场份额位居第一，其核心产品润恩替卡韦分散片在 2016 年的销售额达 35 亿港元。百时美施贵宝、葛兰素史克、诺华、吉利德分别位居第二、三、四、五。葛兰素史克的原研药拉米夫定片和阿德福韦酯片自专利到期以来，受到了仿制药的强烈冲击。

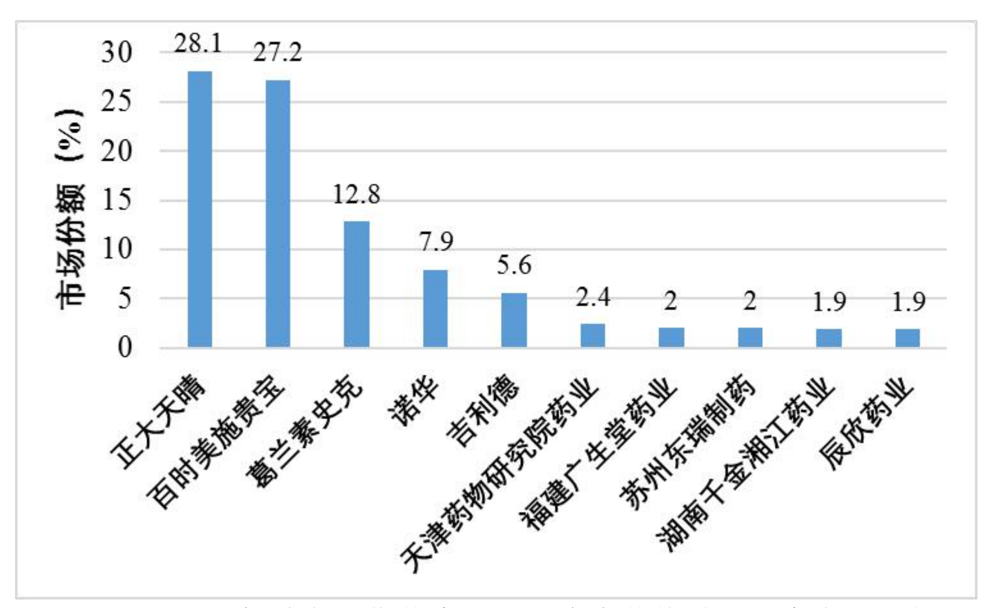



图3 2016年城市零售药店抗乙肝病毒药物前10厂家市场份额

Figure 3 Market share of top 10 anti-hepatitis B drugs manufacturers in urban retail pharmacies in 2016

Data sources：MENET

## 2.4 研发情况

虽然国内乙肝新药研发水平与欧美还存在较大差距，但是在国内创新政策推动下，不少企业一直在加强新药研发，并取得了一定的成绩。干扰素类药物研发企业就有14家企业。目前多家公司长效干扰素在临床或者申请临床阶段，其中包括厦门特宝、正大天晴的长效干扰素α2a注射液；安科生物、长春海伯尔的长效干扰素α2b注射液。目前国内长效干扰素α2a仍无国产品种。艾咪朵尔和美他卡韦处于临床二期阶段，均属于重大新药创制科技专项。其中美他卡韦与恩替卡韦同属脱氧鸟苷类似物，前期研究认为其具有不错的疗效和低耐药性，有较强的市场潜力。贺普拉肽通过与HBV肝细胞感染受体NTCP（钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白）结合，阻断HBV感染，使健康肝细胞逐渐完成对HBV受染肝细胞的替换，进而提高慢性乙肝的治疗效率。东阳光的甲磺酸莫非赛定作为国内目前唯一在研的衣壳蛋白抑制剂，是具有独立知识产权的新一代二氢嘧啶类药物，具有不错的抗HBV效果，目前处于2/3期临床试验阶段（表6）。

表 6 国内乙肝新药的研发情况（截止到 2018 年 7 月）

Table 6 The research and development of anti-hepatitis B virus drugs in China until July 2018

| 药物名称 | 作用机制 | 研发公司 | 临床阶段 |
|---|---|---|---|
| 聚乙二醇胸腺素α1 注射液 | 胸腺素α1 类似物 | 豪森药业 | 3 期 |
| 注射用聚乙二醇干扰素α1b | 干扰素α-1b 类似物 | 上海生物制品研究所 | 临床前 |
| 冻干重组高效复合干扰素 | 干扰素α-2a 类似物 | 四川辉阳 | 3 期 |
| 聚乙二醇新型集成干扰素突变体注射液 | 干扰素α-2a 类似物 | 三元基因 | 临床前 |
| Y 型 PEG 化重组人干扰素α2a 注射液 | 干扰素α-2a 类似物 | 厦门特宝生物 | 2 期 |
| 注射用重组人血清白蛋白/ 干扰素α2a 融合蛋白 | 干扰素α-2a 类似物 | 天津林达生物 | 1 期 |
| 重组人血清白蛋白-干扰素α2a 融合蛋白注射液(酵母) | 干扰素α-2a 类似物 | 齐鲁制药 | 临床前 |
| Q101-聚乙二醇重组人干扰素α2a 注射液 | 干扰素α-2a 类似物 | 石药集团 | 临床前 |
| 注射用重组人干扰素α2a 与肿瘤血管特异性结合多肽 NGR 融合蛋白 | 干扰素α-2a 类似物 | 陕西九州生物 | 临床前 |
| 聚乙二醇重组人干扰素α2b 注射液 | 干扰素α-2b 类似物 | 北京双鹭药业 | 临床前 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 聚乙二醇干扰素α2b 注射液 | 干扰素α-2b 类似物 | 长春海伯尔生物 | 临床前 |
| 聚乙二醇干扰素α2b 注射液 | 干扰素α-2b 类似物 | 上海美烨生物 | 临床前 |
| 重组人血清白蛋白-干扰素α2b 融合蛋白注射液 | 干扰素α-2b 类似物 | 杭州九源基因 | 临床前 |
| 聚乙二醇化重组人干扰素α2b 注射液 | 干扰素α-2b 类似物 | 安徽安科生物 | 1 期 |
| 盐酸艾咪朵尔 | 乙肝病毒抑制 | 沈阳药科大学/天津金泰源 | 2 期 |
| 美他卡韦 | 核苷类似物 | 长澳药业 | 2 期 |
| 替芬泰 | 乙肝病毒抑制 | 贵州百灵 | 1 期 |
| 贺普拉肽 | 针对钠离子/牛磺胆酸共转运蛋白（SLC10A1） | 上海贺普生物 | 1 期 |
| 异噻氟定 | 诱导 HBV 核心蛋白异常组装，形成不含病毒核酸的空泡核壳体 | 中科院上海药物研究所 | 1 期 |
| 甲磺酸莫非赛定 | 衣壳蛋白抑制剂 | 广东东阳光 | 2 期 |
| 艾夫他滨 | 逆转录酶抑制剂 | 天津药物研究院 | 临床前 |
| 甲磺酸帕拉德福韦 | 阿德福韦（PMEA）前药 | 西安新通 | 2 期 |
| HS-10234 | 新一代磷酰胺类替诺福韦前药 | 豪森药业 | 1 期 |
| APG-1387 | IAP 抑制剂 | 广州顺健生物/江苏亚盛 | 1 期 |
| 治疗用乙型肝炎腺病毒注射液（T101） | 治疗性疫苗 | 天士力创世杰（天津） | 1 期 |
| 治疗性双质粒 HBVDNA 疫苗 | 治疗性疫苗 | 广州拜迪生物 | 2 期 |
| 重组人乙肝核心抗原腺病毒注射液 | 治疗性疫苗 | 深圳市清华源兴生物 | 临床前 |
| 治疗用皮卡乙型肝炎疫苗(CHO 细胞) | 治疗性疫苗 | 北京华尔盾生物 | 临床前 |

数据来源：药智数据-中国临床试验数据库/ ChiCTR 中国临床试验注册中心/各医药公司公开数据

## 3 国内抗乙肝病毒药物发展对策建议

经对国内外抗乙肝病毒药物市场分析，全球对乙型肝炎的治疗越来越重视，尤其是我国更是把它作为一项重要的公共卫生问题，《关于印发中国病毒性肝炎防治规划（2017-2020 年）的通知》文件强调，对于疗效显著、临床急需解决的抗病毒药物，食品药品监管等部门要及时纳入药品优先审评审批通道，加快新药注册审批。卫生计生部门要逐步将更多符合遴选原则的病毒性肝炎药品纳入基本药物目录。国内企业在抗乙肝病毒城市零售所占份额超过了外资企业，而且属于

医保范畴的抗乙肝病毒药物市场份额占比较大。但是，国内乙肝新药研发水平与欧美还存在较大差距，同时，医疗保障也有待于进一步完善。为进一步推进抗乙肝病毒药物发展，建议从以下方面着力。首先，继续完善抗乙肝病毒药物医保政策。鉴于乙型肝炎治疗疗程长，高效、耐药性好的抗乙肝病毒药物价格偏高，没有全部纳入到医保范畴，而且很多省份抗病毒药物并没有纳入到门诊范围，这导致众多病人无法长期坚持抗病毒治疗。建议继续降低药价，提高报销比例，把更多的抗乙肝病毒药物纳入到医保和门诊范畴；其次，部署和实施乙型肝炎重大专项等研发项目。我国是乙肝大国，充分利用好丰富病例资源优势，部署和实施抗乙肝病毒药物研发项目，强化对基础研究和原创性研究的支持，注重基础性数据调查，推动我国抗乙肝病毒新药研发；最后，推进产学研用深度融合。生产抗乙肝病毒药物企业要增强创新主体意识，舍得投入搞研发，高校和科研院所要以市场为导向，服务企业需求，围绕抗乙肝病毒药物需求、痛点、产业空白点，推动医学科研人员通过挂职、兼职、项目合作等多种形式参与企业研发。

## 4 结语

病毒性乙型肝炎治疗是一项世界性公共卫生难题，虽然乙肝治疗目前尚无理想的根治方法，但是近年来干扰素和核苷（酸）类似药等抗乙肝病毒药物取得可喜成效。替诺福韦和恩替卡韦更是被推荐为一线和二线首选高耐药屏障核苷（酸）类似物，近年来占据着国内外抗乙肝病毒药物市场巨大的份额，而且诸多抗乙肝病毒新药正处于研发阶段。我国是乙肝大国，恩替卡韦和替诺福韦等乙型肝炎抗病毒治疗药物已纳入医保目录，2012-2017年期间，经CFDA批准核苷（酸）类似药就达47种，广东东阳光、上海贺普生物等国内企业加紧新型抗乙肝病毒药物的研发。随着科学研究的进步，人们对乙肝病毒复制循环和病毒与宿主相互作用关系持续深入，新的作用靶点和新型抗病毒药物不断被发现，最终攻克这一威胁公众健康的难题，推动大健康产业的发展。

**参考文献**

[1] 世界卫生组织. 2017 年全球肝炎报告. [2018-8-13]:
https://www.aidsdatahub.org/global-hepatitis-report-2017-who-2017

WHO. Global hepatitis report 2017. [2018-8-13]: https://www.aidsdatahub.org/global-hepatitis-report-2017-who-2017

[2] WHO. Draft global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Geneva, World Health Organization, 2015.

[3]刘求明，尧晨光，郭晓红，等. 抗乙肝病毒药物研究新进展[J]. 病毒学报，2016，32（5）：650-658.

Liu Q, Yao C, Guo X, et al. Recent advances in hepatitis B virus antivirals[J]. Chinese Journal of Virology. 2016, 32(5):650-658.

[4] Keefe E B, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2007,5(3):285-294.

[5] Palumbo E. New drugs for chronic hepatitis B[J]. Am J Therapeut, 2008,15(2):167- 172.

[6] Liu J, Zhang S, Wang Q, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 16( 1) : 80-86.

[7] Fung J, Wong T, Chok K, et al. Oral nucleos( t) ide analogs alone after liver transplantation in chronic hepatitis B with preexisting rt204 mutation[J]. Transplantation, 2017, 101(10): 2391-2398.

[8] Zhou J, Liu Y Y, Lian J S, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil treatment for chronic hepatitis B patients with genotypic resistance to other nucleoside analogues: A prospective study[J]. Chin Med J ( Engl), 2017, 130( 8) : 914-919.

[9] Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis Bvirus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study[J]. Vaccine, 2014, 32(39):4925-4931.

# The Analysis of Anti-hepatitis B Virus Drugs Market

FENG Xue-jiao*, HUANG Yong, CHEN Ping-sheng, YU Qiong
(Institute of Science and Technology Strategy, Jiangxi Academy of Sciences, Nanchang,330096, China)

**Abstract** Infections caused by hepatitis B virus (HBV) remain a major public health problem that impacts a significant proportion of population in the word. Interferon and nucleos(t)ide anologues as anti-HBV drugs have been approved by U.S. Food & Drug Administration (FDA). Tenofovir and entecavir account for a large share of the anti-HBV drug abroad market. In contrast, the market share of lamivudine and adefovir are decreased becaused of tolerance and safety. There were 39 kinds of new anti-HBV drug in clinical phase. The more nucleos(t)ide anologues were used in domestic clinical. In particular, the market sale of entecavir had been accounted for nearly half of the market of anti-HBV drugs. The market share of the top 10 enterprises of anti-HBV drugs accounted for 91.8%, and the market concentration was relatively high. Althoug the rearch level of the new anti-hepatitis drugs in China was lower than the United States, but more than 20 enterprised engaged in research and development and had achieved certain results, such as HEC and Chiatai Tianqing, driving by innovation policies. Based on the difficulties in the development of anti-HBV drugs in China, this paper put forward some countermeasures, such as perfecting the medical insurance policy of anti-HBV drugs, deploying and implementing the major special projects of hepatitis B, and promoting the deep industry-college-institute cooperation.

**Key words** Hepatitis B; Anti-hepatitis drugs; Interferon; Nucleos(t)ide anologues